

ЛЕКЦИИ ОБЗОРЫ

А.Г. САЛМАНОВ ¹, А.К. ТОЛСТАНОВ ², В.Ф. МАРИЕВСКИЙ ³,
В.В. БОЙКО ⁴, И.А. ТАРАБАН ⁵

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

Государственная санитарно-эпидемиологическая служба Украины ¹,
Министерство здравоохранения Украины ²,
ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л.В. Громашевского НАМН Украины ³,
ГУ Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины ⁴,
Харьковский Национальный медицинский университет ⁵,
Украина

Растущий уровень тревоги относительно возникновения резистентности клинически значимых патогенов привел к созданию ряда программ надзора для мониторинга фактического уровня резистентности на местном, региональном и государственном уровнях. В обзоре описано несколько основных программ эпидемиологического надзора и способов использования полученных данных в различных условиях. В больницах данные наблюдений используются для мониторинга резистентности местных (госпитальных) микроорганизмов, определения стратегий инфекционного контроля и политики использования антибиотиков. Данные наблюдений используются для мониторинга угроз здоровью общества, таких, как вспышки инфекционных болезней, вызванных резистентными микроорганизмами, и противодействия биотерроризму, путем отслеживания влияния профилактического использования различных антибиотиков на резистентность. Изначально программы наблюдения спонсировались фармацевтическими компаниями с целью отслеживания уязвимости клинических изолятов к антибиотикам, которые продвигаются на рынке. Однако сейчас, во времена растущей резистентности, большое количество разработчиков антибиотиков считают данные эпидемиологического надзора полезными для определения новых стратегий изобретения и разработки препаратов, моделирования будущих тенденций резистентности и определения важных изолятов для проверки действия новых препаратов. Большое количество компаний сегодня проводят надзор за новыми продуктами до их выпуска на рынок для эталонного определения их эффективности, создавая возможность мониторинга резистентности после клинического применения. Данные надзора также представляют собой неотъемлемую часть нормативного регулирования новых препаратов, и вместе с результатами клинических испытаний используются для определения критически важных точек. Очевидно, что системы эпидемиологического надзора за резистентностью к антибиотикам являются важным источником данных для медицинских работников, исследователей, фармацевтических компаний, правительственных органов.

Ключевые слова: резистентность к антибиотикам, эпидемиологический надзор, внутрибольничные инфекции

Increasing concern about the emergence of resistance of the clinically important pathogens has led to the establishment of a number of surveillance programmes to monitor the actual extent of resistance at the local, regional and national levels. This review describes some of the major programs of surveillance initiatives and the ways to apply the obtained data in different settings. In the hospital, surveillance data are used to monitor local antibiograms resistance and to determine infection control strategies and antibiotic usage policies. The surveillance data are used to monitor public health threats such as infectious disease outbreaks involving resistant pathogens and the effects of bioterrorism countermeasures by following the effects of prophylactic use of different antibiotics on resistance. Initially, the pharmaceutical industry sponsored surveillance programmes to monitor the susceptibility of clinical isolates to marketed antibiotic products. However, at present, in the era of burgeoning resistance, many developers of antimicrobial agents find surveillance data useful for defining new drug discovery and development strategies, in that they assist with the identification of new medical needs, allow modelling of future resistance trends, and identify high-profile isolates for screening the activity of new agents. Surveillance data also represent an integral component of regulatory submissions for new agents and, together with clinical trial data, are used to determine breakpoints. It is clear that antibiotic resistance surveillance systems will continue to provide valuable data to health care providers, university researchers, pharmaceutical companies and the government.

Keywords: antibiotic resistance, epidemiological surveillance, nosocomial infections

Novosti Khirurgii. 2012; Vol 20 (6): 93-101

Epidemiological surveillance for resistance to antimicrobial preparations

A.G. Salmanov, A.K. Tolstanov, V.F. Marievsky, V.V. Boyko, I.A. Taraban

Введение

Несмотря на значительные достижения

медицинской науки внутрибольничные инфекции (ВБИ), вызванные резистентными к антибиотикам микроорганизмами остаются

актуальной проблемой здравоохранения всех стран мира [1]. Такая же ситуация наблюдается и в Украине [2, 3, 4]. Наиболее серьезной проблемой являются послеоперационные гнойно-воспалительные инфекционные осложнения, частота которых не имеет тенденции к снижению. Одной из причин снижения эффективности профилактики и лечения пациентов с инфекциями является резистентность их возбудителей к антимикробным препаратам (АМП), которые используются в клинической практике [1].

Исследования, проведенные в хирургических стационарах, свидетельствуют, что возбудители гнойно-воспалительных инфекций быстро адаптируются к новым условиям окружающей среды, в том числе и обусловленным наличием биологически активных веществ противомикробного действия. Поэтому наблюдается постоянный рост их резистентности [1, 5-14].

Поскольку гигиена больничной среды является очень важным эпидемиологическим аспектом, ее обеспечение должно быть первоочередной задачей специалистов по контролю за инфекциями. Поэтому на мероприятия обеззараживания объектов больничной среды ежегодно тратятся немалые средства, которые составляют значительную часть бюджета учреждений здравоохранения. Однако возникает уместный вопрос: а до какой степени поражения антибиотикорезистентными бактериями пациентов в отечественных больницах обуславливается низким уровнем соблюдения требований гигиены и необеспечением надлежащей чистоты или обеззараживания медицинского оборудования.

На сегодня в связи с постоянными изменениями биологических свойств основных их возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний и отсутствием данных о количестве используемых АМП, невозможно определить, какие именно факторы больше способствуют возникновению резистентности микроорганизмов. Это в равной мере относится как антибиотикам, так и к антисептикам и дезинфектантам. Поэтому проблема ВБИ в хирургических стационарах приобретает особую актуальность.

Учитывая способность к длительному выживанию на объектах больничной среды, риск передачи пациентам резистентных микроорганизмов — возбудителей гнойно-воспалительных инфекций, существует необходимость изучения особенностей распространения этих микроорганизмов, что позволит разработать и внедрить эффективные меры. Это может при-

вести к уменьшению случаев ВБИ, снижению риска распространения резистентных штаммов бактерий, финансовых затрат, необходимых для лечения послеоперационных инфекций [4, 5].

Целью обзора является сравнительная оценка существующих систем эпидемиологического надзора за резистентностью к антибиотикам микроорганизмов — возбудителей нозокомиальных инфекций в хирургии.

Материал и методы

По данным мировой и отечественной литературы, проанализированы результаты научных исследований, посвященных контролю за резистентностью к антибиотикам. Проанализированы 75 работ, из них наиболее важными для изучения признана 31 публикация, результаты которых использованы в настоящем обзоре. В работе использованы также собственные исследования. Работы выполнены в период 1997-2012 гг. Поиск материала осуществлялся с помощью всемирной сети Internet в электронных базах данных, Medline, Pubmed, WHO и Национальной библиотеки Украины им. В.И. Вернадского.

Результаты и обсуждение

Резистентность возбудителей гнойно-воспалительных инфекций к АМП в Украине и в других странах мира отличается, характеризуется зависимостью от влияния многих факторов — типа стационара (отделения), характера хирургической раны, механизма инфицирования, тактики использования противомикробных препаратов и т.д. Среди факторов, которые непосредственно связаны с возникновением гнойно-воспалительной инфекции в хирургических стационарах большое значение имеет широкое, бесконтрольное использование АМП, в т.ч. широкого спектра действия. Это приводит к формированию резистентных штаммов микроорганизмов, подавляющее большинство которых составляют условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), для которых характерна способность к формированию, накоплению и обмену детерминантами антибиотикорезистентности [4, 5].

Необходимость отслеживания, моделирование и прогнозирование резистентности к антибиотикам вылилось в разработку и использование систем эпидемиологического надзора (ЭН) на местном уровне (главным образом на больничном), а также в пределах регионов, стран и на международном уровне.

Резистентность к антибиотикам остается проблемой для эффективного лечения пациентов с инфекциями.

В системах ЭН за резистентностью к АМП есть несколько важных целей. Среди них: определение, интерпретация, прогноз тенденций резистентности; выявление новых механизмов резистентности; разработка, имплементация и мониторинг влияния эмпирических рекомендаций по назначению антибиотиков; инфекционный контроль и определение вспышек нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами; помощь в выявлении актов биотерроризма; определение потребности в новых антибиотиках (направленного и широкого спектра действия) и потенциальных клеточных целей для новых препаратов; определение потребности в новых диагностических исследованиях; обучение медицинских работников; предоставление данных для заявок на регистрацию новых препаратов и других представлений в государственные органы [5, 15, 16]

В последние десятилетия продолжают появляться патогены, резистентные к антибиотикам, которые прописываются пациентам в настоящее время. Очевидно, что внедрения в лечебно-профилактических учреждениях системы ЭН за резистентностью к АМП могут дать врачам ценную информацию о микроорганизмах — возбудителях инфекций, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья пациента [16, 17, 18]

Учитывая потенциал изменчивости резистентности и мобильность резистентных микроорганизмов и детерминантов резистентности (например, плазмид, транспозонов), можно легко понять потребность в местном и более географически широком внедрении системы ЭН и пользу от него. Кроме того, доступ к своевременным и точным данным ЭН о резистентности к антибиотикам также может помочь предотвратить ненадлежащие реакции на несистематические сообщения о данных резистентности, которые могут создать несправедливое предубеждение относительно действенности препарата.

В этом литературном обзоре рассматриваются существующие типы систем ЭН за резистентностью к антибиотикам и рекомендации об оптимальном использовании систем эпидемиологического надзора медицинскими работниками.

Основным средством предупреждения развития резистентности является рациональное использование АМП, которое невозможно обосновать без микробиологического монито-

ринга антибиотикочувствительности, что дает представление о распространении резистентности возбудителей ВБИ в каждом конкретном стационаре.

Все клинические лаборатории, которые проводят исследования микроорганизмов на чувствительность к АМП, должны ежегодно или чаще распространять данные мониторинга среди медицинских работников, в том числе госпитальных эпидемиологов. Для медицинских работников данные ЭН должны компоноваться в виде таблиц в соответствии с рекомендациями министерства здравоохранения. Местный (локальный) ЭН заключается в постоянном наблюдении (мониторинга) за тенденциями резистентности к антибиотикам всех клинически и эпидемиологически важных изолятов, которые исследуются в больнице с предоставлением результатов медицинским работникам [15].

Чувствительность к антибиотикам может существенно колебаться в зависимости от демографии выборки пациентов, которых обслуживает лаборатория, и от клинических изолятов, которые исследуются. Данные о резистентности микроорганизмов также могут быть связаны с программами по инфекционному контролю и рациональному использованию антибиотиков. Результаты исследований могут помочь в разработке практических мер, предназначенных для борьбы с распространением резистентности к антибиотикам.

Система ЭН за резистентностью микроорганизмов должна быть направлена на своевременное предупреждение распространения этого явления, эффективность которого зависит от быстрого распространения полученной информации заинтересованным лицам для того, чтобы вовремя предпринять адекватные меры борьбы. Лаборатории клинической микробиологии должны своевременно сообщать данные о резистентности к антибиотикам медицинским работникам. Местные, региональные и государственные программы наблюдения обязательно должны быть известны местным медицинским работникам, поскольку патогенные микроорганизмы могут беспрепятственно передаваться между больницами [5].

Региональные (областные) и государственные Программы системы ЭН используют изоляты из больничных лабораторий и лабораторий клинической микробиологии, а также государственных лабораторий здравоохранения, для прогнозирования тенденций резистентности которые могут не существовать в отдельных больницах, но они важны для осведомленности медицинских работников. Эти Про-

граммы должны быть тщательно продуманы, технически хорошо обеспечены, действовать длительное время и включать в себя последовательную динамику ее реализации в лечебно-профилактических учреждениях и надлежащее долгосрочное сотрудничество лабораторий.

На сегодня существует много примеров региональных, государственных и международных систем надзора за антибиотикорезистентностью, в США, Европе и других странах. Например, в США была разработана программа «Активный эпидемиологический надзор за основными бактериальными патогенами / Сеть программ по новым инфекционным болезням» (Active Bacterial Core Surveillance / Emerging Infections Program Network), который проводится в сотрудничестве между CDC (США), несколькими департаментами здравоохранения штатов и университетами. Эта Программа изучает тенденции заболеваемости среди населения нескольких штатов, используя молекулярные и микробиологические методы исследования резистентности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* [19]. Спонсорами исследований по надзору за резистентностью к антибиотикам также часто выступают фармацевтические компании, к которым относятся Alexander Project [20], MYSTIC [21], SENTRY [22] и TRUST [23, 24]. Финансируемые правительством США программы включают Национальную систему надзора за нозокомиальными инфекциями — NNIS (National nosocomial infections surveillance system), которая проводит исследование резистентности к антибиотикам в отделениях интенсивной терапии, часть больниц-участниц данной системы.

Другие международные программы ЭН за резистентностью к антибиотикам включают в себя Европейскую систему надзора за резистентностью к противомикробным средствам, Азиатскую сеть надзора за резистентными патогенами и Международную сеть исследования возникающей резистентности к противомикробным средствам.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. разработала рекомендации по организации наблюдения за антибиотикорезистентностью, согласно которым для получения информации, необходимой для разработки и внедрения эффективных подходов к лечению инфекций, сдерживания появления и распространения резистентности к антибиотикам на локальном, региональном и национальном уровнях необходимо наладить систематиче-

ский ЭН за антибиотикорезистентностью [1]. Согласно этим рекомендациям, во многих странах, с учетом ее политических, экономических, социальных и других особенностей разрабатываются свои базовые программы ЭН, которые адаптируются под условия конкретного учреждения здравоохранения и возможностей микробиологической лаборатории.

Европейская система надзора и контроля за микробной резистентностью — EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) (с 2010 г. — EARS-Net — European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) создана в 1999 году. Она является крупнейшей системой надзора и контроля за микробной резистентностью во всем мире, которая финансируется за счет государственных средств. EARSS обеспечивает официальные, обоснованные и сравнительные данные по антибиотикорезистентности в отношении 7 видов бактерий, которые являются индикаторами развития антибиотикорезистентности в Европе: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. EARSS не занимается разработкой профилактических мероприятий, не контролирует резистентность к антибиотикам, но осуществляет сбор данных и анализ тенденций развития этого процесса, что необходимо для более глубокого понимания сути проблемы. Антибиотикорезистентность в Европе отслеживается сетью национальных центров в 33 странах, которые работают согласно стандартных протоколов EARSS, включающих только изоляты, выделенные из крови или спинномозговой жидкости. База данных EARS-Net в 2011 году включала информацию, полученную из 900 лабораторий, обслуживающих 1500 больниц в этих странах [12, 13].

Одна из последних инициатив европейских стран — это информационная система EARSS-ibis (EARSS internet based information system). EARSS-ibis является профессиональным коммуникационным инструментом на базе Интернета. С помощью информационной системы EARSS-ibis (EARSS internet based information system), которая создана на базе Интернета, осуществляется быстрая передача между лабораториями информации о выделении бактериальных патогенов с антимикробной резистентностью. Это способствует улучшению раннего распознавания таких возбудителей всеми участниками EARS-Net. Обмен опытом между лабораториями поднимет на более высокий уровень знания и точность диагностики. Эта система направлена на обе-

спечение своевременной информацией относительно данной проблемы всех участников EARS-Net [12, 13].

Обращает на себя внимание также опыт Германии, где создана национальная система контроля за нозокомиальными инфекциями — KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance System). Закон о профилактике инфекционных болезней, принятый немецким правительством и введен в действие в январе 2001 г., обязал лечебные учреждения организовать ЭН за нозокомиальными инфекциями, а также регистрировать опасные мультирезистентные госпитальные микроорганизмы. Закон также предоставил полномочия Институту Р. Коха координировать и проводить эпидемиологические исследования нозокомиальных инфекций на федеральном уровне. Рутинные диагностические микробиологические исследования выполняют лаборатории при каждом стационаре. Начиная с 2003 г., в KISS-системе Германии производится учет и типирования микроорганизмов, представляющих особую опасность в условиях стационаров: метициллин-резистентный золотистый стафилококк, ванкомицин-резистентный энтерококк, энтеробактерии, имеющих β -лактамазы широкого спектра действия [2, 3, 4].

Анализ исследованных нами существующих на сегодня систем ЭН за резистентностью к антибиотикам выявил ряд недостатков. К ним относятся отсутствие временной шкалы при публикации данных в реферируемых научных журналах, недостаточность информации о размере группы риска при определении релевантности полученных показателей резистентности, и включение повторных, ошибочно идентифицированных или клоновых штаммов, которые могут исказить данные наблюдения.

Кроме этого, большое количество программ ЭН за резистентностью к АМП концентрируется только на одном или нескольких микроорганизмах и ограниченном наборе антибиотиков, а также не являются постоянными. Уровни резистентности, показанные централизованными исследованиями, могут зависеть от выбранных организмов и количества исследованных штаммов.

Децентрализованные же исследования, наоборот, могут быть подвержены внутрилабораторным ошибкам исследования. Из-за высокой стоимости централизованных исследований, значительную часть затрат иногда финансируют предприятия фармацевтической отрасли для наблюдения после выпуска продуктов на рынок. Такие исследования ограничены лишь отдельными случаями инфекций

или же исследования антибиотиков включает в себя экспериментальный (или недавно выпущенный патентованный) препарат.

Многоцентровой мониторинг может давать репрезентативную картину учреждений здравоохранения всех типов, однако в настоящее время в его внимания чаще всего попадают только крупные больницы, вследствие чего он может показывать завышенный уровень резистентности через типы пациентов, которые у них лечатся.

Для толкования результатов исследования, включая определение способа, которым результаты могут быть использованы для контроля резистентности, и упрощения оптимального использования полученных данных медицинскими работниками, исследователями, фармацевтическими и биотехнологическими компаниями, а также правительственными и регулирующими органами, необходимо учитывать выборку пациентов, включенную в исследование.

Безопасность и эффективность любого АМП для лечения гнойно-воспалительных инфекций, вызванных конкретными бактериальными патогенами, должна определяться в хорошо контролируемых исследованиях. Режимы лечения для пациентов с подозреваемыми или доказанными инфекциями должны определяться с учетом симптомов, результатов лабораторных исследований, а также в контексте соответствующих местных тенденций резистентности к антибиотикам.

ЭН за чувствительностью к антибиотикам предоставляет медицинским работникам некоторое, но не полное, количество информации о двух (т.е. патоген и антибиотик) из трех факторов, важных для результата лечения. Большое количество побочных факторов может повлиять на клинический исход инфекции, лишь одним из которых является чувствительность патогена в избранное (избранных) для лечения АМП *in vitro*.

Возможность прогнозировать резистентность возбудителя гнойно-воспалительной инфекции у отдельно взятого пациента будет зависеть от уровня чувствительности к АМП госпитальных штаммов микроорганизмов в конкретной больнице или ином регионе [4, 5].

Важным для пользователей любой системы ЭН за резистентностью к АМП является правильный отбор патологического материала и его доставка для клинического исследования. При этом надо учесть также факт, что на сбор образцов влияют не только заболевания, но и другие факторы, такие, как возраст пациента.

Тот факт, что во многих больницах в антибиотикограммах не различают бактериальные изоляты по источнику образца, также может быть важным для медицинских работников. Другим важным фактом является то, что около 75-80% антибиотиков используются против внебольничных инфекций, которые выявляются и лечатся в амбулаторно-поликлинических учреждениях. В то же время Программы ЭН резистентности к АМП включают результаты исследований клинических образцов в первую очередь из больничных лабораторий. Таким образом, остается открытым вопрос: насколько данные локальных Программ ЭН являются полезными для врачей вне больниц?

Известно, что значительная часть пациентов вне больниц, принимающих антибиотики, не сдают образцы биологического материала на микробиологические посевы, поэтому чувствительность к АМП этих изолятов остается неизвестной.

Мониторинг резистентности к АМП в больницах может быть использован для сбора информации, которая поможет также исследователям, занимающимся изучением природы резистентности к антибиотикам, а также определением клинической значимости фенотипов резистентности.

Резистентность к антибиотикам как динамический процесс является значительной движущей силой для открытия и развития антибиотиков со стороны фармацевтической промышленности. Среди обычных факторов, которые могут повлиять на резистентность к антибиотикам, изменения в медицинской практике, развитие медицины, финансирование здравоохранения в этой области.

Очевидно, что существующие в разных странах мира системы ЭН за резистентностью к АМП являются важными инструментами для определения различных категорий резистентности, которые встречаются в клинической практике, что, в свою очередь, дает ценную информацию для новых стратегий разработки антибиотиков.

Резистентность к АМП может возникать как среди микроорганизмов, стойкость которых к препарату ранее не встречалась (например, ванкомицин-резистентные стафилококки), так и быть эпидемической, когда она возникает вследствие усиления и распространения ранее известного фенотипа. Оба типа резистентности следует учитывать и оценивать при прогнозировании потребности в антибиотиках будущего.

Анализ и оценка существующих в мире системы ЭН показали, что возникновение и

развитие резистентности для различных микроорганизмов проявляется неравномерно, а статистически достоверную ее корреляцию с использованием препаратов установить нельзя. Например, *S. pneumoniae* и *S. aureus* в США показывают высокий уровень резистентности к пенициллину и оксациллину соответственно. В отличие от них, *S. pyogenes* остается абсолютно чувствительным к пенициллину, несмотря на широкое использование этого препарата при лечении пациентов со стрептококковым фарингитом. Так, постоянный мониторинг тенденций резистентности к антибиотикам остается мощной движущей силой и для фармацевтических стратегий определения типов новейших антибиотиков, которые будут нужны в будущем [5].

Регулярные исследования по ЭН за резистентностью к противомикробным препаратам предоставят полезные данные о тенденциях резистентности течение длительного времени, которые позволят обеспечить наличие у продукта коммерческого потенциала, что соответствует медицинским требованиям. Даже негативные данные наблюдений дадут ценную информацию разработчику фармацевтических продуктов и помогут в принятии решений об отказе от потенциальных продуктов, которые не имеют преимуществ перед другими существующими в настоящее время препаратами, либо от тех, которые перестали быть эффективными против патогенов, на которые они направлены, в результате растущей резистентности. Становится все более очевидным, что эффективность некоторых АМП, имеющихся сегодня на рынке, снижается вследствие возникновения резистентности у основных патогенов [5].

У бактериальных патогенов выработался широкий спектр механизмов, которые дали им устойчивость к большому количеству различных классов антибиотиков. Например, бактерии могут приобрести свойства дезактивации антибиотика, изменения его действия или активного выведения антибиотика из клетки. Большое количество микроорганизмов не только показывают устойчивость к отдельным препаратам, но и в некоторых случаях могут быть мультирезистентными, что типично определяется как резистентность к трем или более классов антибиотиков [25, 26].

Возникновение резистентности ко многим антибиотикам, таким, как бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны и ванкомицин, становится важной проблемой здравоохранения во всем мире. Разнообразные программы надзора за резистентностью к антибиотикам выявили проблемы, связанные

с возникающей резистентностью грамположительных микроорганизмов. Одной из крупнейших проблем оказался метициллинрезистентный золотистый стафилококк, уровне резистентности которого достигли 60% в Японии [27] и 40% в США [28].

Системы ЭН за резистентностью к антибиотикам также предоставляют ученым важную информацию для определения клинически значимых изолятов для открытия и разработки новых антибиотиков, которые обходят существующие механизмы резистентности. К преимуществу мониторинга микробной резистентности также относится идентификация редких или важных изолятов, которые послужат полезными инструментами для скрининга антибиотиков. Клинические изоляты с новейшими фенотипами резистентности будут полезными в дополнительных исследованиях с целью определения механизма (механизмов) резистентности, а также послужат инструментами при создании прототипов новых структур противомикробных препаратов.

На сегодня существует значительный интерес к стафилококковым изолятам со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Первый изолят *S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину выявлен в 1997 году в Японии, после чего его наличие было подтверждено в США и других странах, включая выявление двух полностью резистентных к ванкомицину штаммов в 2002 г. [29]. Продолжающиеся программы наблюдения, такие, как «Сеть надзора» (The Surveillance Network, Фокус Текнолоджиз, Херндон, штат Вирджиния, США), играют большую роль в мониторинге таких фенотипов и направлении их на лабораторное подтверждение.

Надзорные исследования TRUST помогают США, ежегодно, начиная с 1996 г., отслеживать эффективность левофлоксацина против ключевых бактериальных патогенов респираторной системы. В частности, исследование TRUST помогает в мониторинге действенности левофлоксацина против *Strep. pneumoniae*, организма, за которым ведется внимательное наблюдение на предмет возникновения у него резистентности к фторхинолонам. Результаты надзора показали, что резистентность к левофлоксацину в США оставалась на уровне ниже 1% в течение 6 лет после его использования [30, 31].

Вероятно, что данные, полученные в крупных наблюдательных исследованиях, которые проводились на протяжении многих лет, станут ценной частью будущих моделей прогнозирования тенденций распространения микробной резистентности, а также помогут

подтвердить или опровергнуть прошлые прогнозы. Результаты применения таких моделей должны помочь не только клиницистам и госпитальным эпидемиологам, но и фармацевтам, которые занимаются разработкой антибиотиков, направить усилия для лучшего выбора стратегии по типам противомикробных продуктов, которые потребует рынок в течение следующих 5-10 лет.

Ключевым моментом в борьбе с селекцией резистентных штаммов должна стать организация мониторинга возбудителей гнойно-воспалительных инфекций, выделенных от больных и их чувствительности к АМП на уровне страны, регионов и отдельных хирургических стационаров, поскольку даже современные и достоверные данные, приведенные в литературе, не могут равноценно заменить локальных исследований.

Опыт многих стран мира свидетельствует о том, что решение проблемы резистентности невозможно без разработки и внедрения научно обоснованной системы ЭН, которая базируется на результатах микробиологического мониторинга. ВОЗ разработаны Рекомендации по организации наблюдения за резистентностью к АМП, которые включают мониторинг микробной резистентности на локальном, региональном, национальном уровнях.

При проведении рутинного эпидемиологического надзора за резистентностью не всегда возможно и целесообразно тестирование всех выделенных микроорганизмов. Поэтому, для включения в систему ЭН могут быть использованы все штаммы определенного вида микроорганизмов, выделенных из определенного клинического материала, что позволит изучить динамику резистентности, уже распространенной в данном регионе (учреждении) или определенный вид клинического материала, что позволит своевременно выявить возникновение и распространение резистентности.

Полученная информация позволит оценить тенденции и спрогнозировать вероятность возникновения и распространения резистентности, ее последствий для пациента и системы здравоохранения (эффективность терапии, сроки госпитализации, стоимость лечения и т.п.). Анализ ситуации, даст возможность разработать на соответствующем уровне стратегию по сдерживанию распространения резистентности, и провести надлежащие меры по борьбе с этим явлением.

Для анализа больших объемов информации, собранной при проведении мониторинга резистентностью микроорганизмов к

АМП, рекомендуется использовать специальные компьютерные программы (например, WHONET и др.). Анализ полученных данных даст возможность оценить масштабы распространения в хирургическом стационаре резистентных штаммов микроорганизмов, а также факторы риска для пациентов. Это позволит также принять адекватные меры профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных инфекций и оптимизировать антибактериальной терапии этих заболеваний.

Заключение

Таким образом, системы ЭН за резистентностью к антибиотикам предоставляют полезные данные, которыми могут руководствоваться медицинские работники, исследователи, разработчики фармацевтических средств и правительственные органы. Резистентность к антибиотикам, бесспорно, является динамичным явлением, и своевременное выявление и сообщение о редких фенотипах резистентности имеют первостепенное значение. Данные ЭН могут способствовать оптимизации рационального использования имеющихся на рынке антибиотиков с целью сохранения эффективности лечения. Данные ЭН и испытаний совместно с данными фармакокинетики остаются важными для определения критериев интерпретации, особенно в случаях, когда препараты имеют показания для лечения инфекций, вызванных резистентными патогенами. Кроме того, полученные данные ЭН за резистентностью к АМП останутся источником ценной стратегической информации, для определения поиска и разработки препаратов будущего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Всемирная Организация Здравоохранения, 2001. – Режим доступа : http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf.
2. Салманов А. Г. Хирургічні інфекції : монографія / А. Г. Салманов. – К. : Кондор, 2011. – 374 с.
3. Антибіотикорезистентність в хірургії / А. Г. Салманов [и др.]. – Х. : НТМТ, 2012. – 456 с.
4. Салманов А. Г. Інфекційний контроль в хірургії : монографія / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський. – К. : Ніка-Центр, 2011. – 269 с.
5. Салманов А. Г. Аналіз етіології і антибіотикорезистентності основних збудників внутрішньолікарняних інфекцій у хірургічних стаціонарах / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, Ю.І. Налапко // Укр. журн. екстр. мед. ім. Г.О. Можая. – 2010. – № 3. – С. 48–55.

6. Салманов А. Г. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Escherichia coli* в хірургічних стаціонарах України в 2008 р. / А. Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, С. І. Доан // Хірургія України. – 2010. – № 4. – С. 78–83.
7. Салманов А. Г. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Staphylococcus aureus* в хірургічних стаціонарах України в 2010 р. / А. Г. Салманов, В. В. Лазорищинець, В. Ф. Марієвський // Хірургія України. – 2011. – № 3. – С. 26–31.
8. Салманов А. Г. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Enterococcus faecalis* в хірургічних стаціонарах України у 2008 р. / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, С. І. Доан // Укр. нейрохірург. журн. – 2010. – № 4. – С. 61–67.
9. Салманов А.Г. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Enterobacter spp.* в хірургічних стаціонарах України в 2009 р. / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, С. І. Доан // Семейна медицина. – 2010. – № 4. – С. 95–100.
10. Салманов А. Г. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України в 2008 р. / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, С. І. Доан // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 3. – С. 86–89.
11. Салманов А. Г. Антибіотикорезистентність основних збудників хірургічних інфекцій / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, С. І. Доан // 36. наук. праць головного військ.-мед. клін. центру ГВКГ МО України. – Київ, 2010. – Вип. 16. – С. 391–98.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2010. – Stockholm : ECDC. – 2010. – Дата доступа : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications>
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections in Europe, 2008–2009. – Stockholm : ECDC. – 2012. – Режим доступа : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications>.
14. The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action. – Geneva : World Health Organization. – 2012. – Дата доступа : <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en>.
15. Masterton R.G. Surveillance studies: how can they help the management of infection? / R.G. Masterton // J Antimicrob Chemother. – 2000. – Vol. 46 (Suppl. 2). – P. 53–58.
16. Karlowsky J. A. Antibiotic resistance-is resistance detected by surveillance relevant to predicting resistance in the clinical setting? / J. A. Karlowsky, D.F. Sahm // Curr Opin Pharmacol. – 2002. – Vol. 2, N 5. – P. 487–92.
17. Strategies to prevent and control the emergence of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership / D. A. Goldmann [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol. 275, N 3. – P. 234–40.
18. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals [review] / D.M. Shlaes [et al.] // Clin Infect Dis. 1997. – Vol. 25 N 3. – P.584–99 Review.

19. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network / A. Schuchat [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2001. — Vol. 7, N 1. — P. 92–99.

20. Felmingham D. The Alexander Project Group. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections / D. Felmingham, R. N. Gruneberg // *J Antimicrob Chemother.* — 2000. — Vol. 45, N 2. — P. 191–203.

21. Pfaller M.A. MYSTIC Program Study Group (USA). Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC Program (USA) / M.A. Pfaller, R. N. Jones, D. J. Biedenbach // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 2001. — Vol. 41, N 4. — P. 177–82.

22. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997–1998 / M. A. Pfaller [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, N 3. — P. 747–51.

23. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997–1998 / C. Thornsberry [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* — 1999. — Vol. 44, N 6. — P. 749–59.

24. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST surveillance program, 1999–2000 / C. Thornsberry [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2002. — Vol. 34. — Suppl. 1. — P. S4–S16.

25. Sefton A. M. Mechanisms of antibiotic resistance: their clinical relevance in the new millennium / A. M. Sefton // *Drugs.* — 2002. — Vol. 62, N 4. — P. 557–66.

26. Increasing prevalence of multidrug-resistant

Streptococcus pneumoniae in the United States / C. G. Whitney [et al.] // *N Engl J Med.* — 2000. — Vol. 343, N 26. — P. 1917–24.

27. Hashimoto H. Drug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Japan until 1997 / H. Hashimoto // *Jpn J Antibiot.* — 1997. — Vol. 47, N 6. — P. 575–584.

28. Prevalence of oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus* among inpatients and outpatients in the United States during 2000 / M. E. Jones [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, N 9. — P. 3104–105.

29. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides / F.C. Tenover [et al.] // *J Clin Microbiol.* — 1998. — Vol. 36, N 4. — P. 1020–27.

30. Lipsitch M. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective / M. Lipsitch, M. H. Samore // *Emerg Infect Dis.* — 2002. — Vol. 8, N 4. — P. 347–54.

31. Need for annual surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States: 2-year longitudinal analysis / D. F. Sahm [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, N 4. — P. 1037–42.

Адрес для корреспонденции

01601, Украина, г. Киев,
ул. Грушевского, д. 7,
Государственная санитарно-
эпидемиологическая служба Украины,
тел.моб.: +38 066 799-76-31,
e-mail: moz.sag@bigmir.net,
Салманов Айдын Гурбанович

Сведения об авторах

Салманов А.Г., к.м.н. главный специалист государственной санитарно-эпидемиологической службы Украины.
Толстанов А.К., д.м.н., заместитель министра здравоохранения Украины.
Мариевский В.Ф., д.м.н., профессор, директор ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных забо-

леваний им. Л.В. Громашевского НАМН Украины»
Бойко В.В., д.м.н., профессор, директор ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины».
Тарабан И.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии №1 Харьковского национального медицинского университета.

Поступила 24.09.2012 г.